

ANNÉE 1931

THÈSE

168
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

PIERRE TYRODE

Né le 18 Octobre 1904, à Paris

Sur la Posologie En Vaccinothérapie

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD.

LES PRESSES MODERNES
45, Rue de Maubeuge, PARIS

1931

ANNÉE 1931

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

PIERRE TYRODE

Né le 18 Octobre 1904, à Paris

Sur la Posologie

En Vaccinothérapie

Président de Thèse : M. le Professeur CH. ACHARD.

LES PRESSES MODERNES
45, Rue de Maubeuge, PARIS

—
1931

1. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE,

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	ANNIÉ.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique	HUGUENIN,
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie mentale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHEF Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
	(Pasteur)
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTNER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale	BASSET.....	} Clinique chirurgicale
CHIRAY.....		CHEVASSU....	
DEBRE.....		HEITZ-BOYER	
DUVOIR.....		MATHIEU....	
FIESSINGER..		MOCQUOT....	
LAIGNEL-	}	PROUST.....	}
LAVASTINE		SCHWARTZ...	
		LE LORIER...	
MM.			
LEVY-SOLAL.....	}	Clinique obstétricale	
METZGER.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA COUSINE, MADAME GRATADOUX

En gage d'affection profonde et de reconnaissance.

A MES AMIS :

LE MÉDECIN LIEUTENANT BAYLOT

LE LIEUTENANT LONGEPIERRE

EDWARD A. THOMPSON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Nous le prions d'agréer l'assurance de notre respectueuse gratitude.

A TOUS MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Et tout particulièrement :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Membre de l'Institut

Mon premier Maître, à l'Hôpital Beaujon.

AU DOCTEUR ERNEST DE MASSARY

Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Dont l'enseignement à Lariboisière m'a laissé
une si profonde impression, et à qui je veux
témoigner de ma gratitude.*

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ HARVIER

Médecin de l'Hôpital Beaujon

AU DOCTEUR LORTAT-JACOB

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

AU DOCTEUR GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

AU DOCTEUR GUTTMAN

Médecin des Hôpitaux

AU PROFESSEUR GOSSET

de l'Académie de Médecine

Chirurgien de l'Hôpital de la Salpêtrière

AUX DOCTEURS PICOT ET CHARRIER

Chirurgiens des Hôpitaux

AU DOCTEUR MACÉ

Accoucheur Honoraire de l'Hôtel-Dieu

AU DOCTEUR SOLENTO

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

Et tout particulièrement :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

Membre de l'Institut

A MON AMI, LE DOCTEUR PIERRE GOY

de l'Institut Pasteur

AU DOCTEUR METALNIKOV

de l'Institut Pasteur

*J'adresse mes remerciements et l'expression
de ma reconnaissance pour l'aide précieuse
qu'ils ont bien voulu m'apporter dans ce
travail.*

AU DOCTEUR JAUBERT

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broussais

CHAPITRE PREMIER

Définition de l'Immunité - Antigènes

L'immunité, dans le sens le plus large, peut être définie comme l'ensemble des phénomènes qui tendent à maintenir l'intégrité de l'être vivant contre l'agression des agents extérieurs et à rétablir cette intégrité lorsqu'elle est ainsi compromise. On réserve cependant, plus habituellement, le terme d'immunité pour désigner les phénomènes qui permettent à l'être vivant de résister à l'agression des agents animés, ou de certains toxiques de nature protéinique, parfois d'origine non microbienne, mais étroitement apparentés aux poisons microbiens.

Certains agents, nocifs pour une espèce animale donnée, ne le sont pas pour une autre, ou du moins le sont à un moindre degré. L'homme est insensible à l'agent du rouget du porc, de la péripneumonie des bovidés, de la diphtérie aviaire. C'est là ce qu'on désigne sous le nom d'immunité naturelle, antérieure, semble-t-il, à tout contact avec les agents pathogènes. Nous nous contenterons de la signaler en passant. Notre objet est l'immunité acquise, succédant à la pré-

sence d'agents pathogènes. C'est la seule qui présente, actuellement, un intérêt pratique immédiat. Pour délimiter notre sujet, nous examinerons les moyens de déclancher artificiellement cette immunité ou de la renforcer.

Metelnikov (1) a très heureusement distingué, dans l'immunité acquise, deux modes : l'immunité d'adaptation et l'immunité de défense.

De nombreux biologistes et bactériologistes, à la suite de Pasteur, ont vu dans l'immunité une adaptation ou une accoutumance progressive aux doses croissantes de l'agent pathogène. Et de fait, ce genre d'immunité existe : les cellules vivantes, les microbes, de même que tous les organismes vivants peuvent s'adapter facilement à diverses conditions plus ou moins défavorables et s'accoutumer aux substances toxiques, surtout si l'adaptation se produit progressivement. On peut habituer des infusoires et autres organismes inférieurs à supporter des doses mortelles d'alcool, d'aldehydes formiques et de divers poisons. On fait la même constatation pour tous les êtres vivants. Mais cette adaptation à l'agent pathogène est loin de rendre compte de tous les phénomènes constatés dans la résistance aux agressions de ce genre.

On constate, en effet, soit à l'extérieur de l'organisme, soit à l'intérieur, des réactions de défense, qui sont la manifestation la plus générale de l'immunité. Nous n'insisterons pas sur les réactions externes des muqueuses, du nez, des yeux, de la gorge, etc... au contact des microbes et des subs-

tances étrangères. Mais dans le chapitre suivant nous étudierons en détail les réactions défensives de l'organisme, réactions où tous les tissus et toutes les cellules semblent participer. C'est là la véritable immunité, celle que Metalnikov appelle l'immunité de défense.

Les agents ou les substances dont l'introduction dans l'organisme provoque l'immunité sont désignés sous le nom général d'*antigènes*.

Il y a une infinité d'antigènes : sans parler des microbes eux-mêmes, qui après avoir provoqué une maladie ont rendu un organisme capable de résister à toute atteinte ultérieure de la même affection, les réactions de défense peuvent apparaître dans l'organisme à la suite de l'introduction dans ce dernier : soit des microbes encore vivants, mais atténués, comme dans les premières vaccinations anticharbonneuses ou dans le cas du B. C. G. soit de produits dérivés des mêmes microbes.

C'est le plus souvent à ces produits dérivés que l'on s'adresse pour produire l'immunité.

Ces produits peuvent consister simplement dans les corps microbiens tués. Plusieurs procédés sont employés à cet effet : la chaleur, les agents chimiques, et ceux-ci sont de plusieurs sortes. Vincent utilise l'éther pour préparer son vaccin antityphoïdique ; Ranque et Senez, l'iode sous forme aqueuse iodo-iodurée. Quel est le meilleur procédé ? Existe-

est-il pour chaque espèce microbienne un procédé idéal de stérilisation ? Où faut-il chercher celui qui altère le moins les constituants protéïniques des microbes ? Nous verrons au Chapitre III les conclusions de Reiter et de Silberstein.

On peut encore utiliser des corps microbiens tués et dissous. Mauté emploie à cet effet la soude. D'autres, des agents physiques (broyage, pression, gel et dégel), ou la lyse spontanée des microbes dans les cultures anciennes, ou par des agents biologiques comme le bacille pyocyanique ou le bactériophage. Notons en passant que quelques auteurs (Bordet, en particulier) (2), ont expliqué par la présence de ces lysats microbiens dans les solutions injectées lors du traitement général par le bactériophage, des résultats thérapeutiques attribués à ce dernier.

Besredka (3), dans la vaccination curative, a utilisé une variante du mode de préparation des antigènes à partir des corps microbiens tués. C'est ce qu'il appelle des virus vaccins sensibilisés, obtenus en mélangeant une émulsion microbienne tuée par la chaleur avec l'antisérum correspondant. Après douze heures de contact, on décante, on lave, on remet les germes en suspension.

Il faut faire une place spéciale aux antigènes constitués par les produits solubles du métabolisme microbien et que nous désignerons sous le nom très général de Toxines.

On a coutume, il est vrai, de désigner sous le nom de

Toxines des produits résultant du métabolisme de microbes particuliers, comme les bacilles tétanique, botulique, et diph-térique. Ces produits causent des effets déterminés sur le sys-tème nerveux. Mais c'est là, à notre sens, rétrécir arbitraire-ment la compréhension du mot toxine.

Sans vouloir appeler toxines tous les produits solubles indistinctement, du métabolisme microbien, nous remarquons que depuis quelques années des auteurs ont montré l'import-ance de ceux-ci dans la production de certaines manifesta-tions morbides.

Rodet et Courmont, avec le staphylocoque, ont obtenu ainsi une substance de toxicité fixe, tuant le chien à la dose de 1 cc. par kilo d'animal. Christmas, avec le même microbe, a obtenu des suppurations; Nicolle et Sézary ont pu de cette manière provoquer des escharres. On ne saurait invoquer la présence de formes filtrantes du staphylocoque.

En effet, Jaubert et Goy (4) ont soumis à l'action du for-mol des filtrats provenant de cultures de staphylocoques pen-dant un temps, suffisant pour détruire ces formes filtrantes si elles avaient existé, et cependant assez court pour ne pas altérer les propriétés agressives des toxines. Ces auteurs ont confirmé les résultats de leurs prédécesseurs. Leber d'ailleurs a extrait des cultures staphylococciques une substance solu-ble dans l'alcool et cristallisable qui produit de la suppur-a-tion et même des nécroses dans les tissus où elle est injectée.

Shiga, à partir de cultures filtrées de bacilles dysentéri-

ques a obtenu une toxine qui, outre des paralysies, détermine chez le lapin des lésions ulcéreuses de l'intestin.

Avec le gonocoque, Jaubert (5) a obtenu des résultats plus significatifs encore. En cultivant, dans certaines conditions, des gonocoques, il a obtenu des filtrats, qui, formolés comme nous l'avons indiqué plus haut pour éliminer l'hypothèse de formes filtrantes, ont reproduit, par injection dans l'urèthre, les phénomènes de la blennorragie.

Il semble que si l'on n'avait pas mis plus tôt en évidence le rôle des produits solubles du métabolisme microbien, c'est qu'on avait insuffisamment remarqué l'importance des conditions de culture du microbe pour obtenir une toxine déterminée. Un microbe ne produit pas une toxine dans n'importe quel milieu. Berthelot, Ramon et Mlle Amouroux ont montré que le bacille tétanique lui-même, cultivé en milieu bilié, pouvait ne pas donner de filtrats toxiques.

Le bacille botulique produit peu de toxique dans les milieux de pH faible, et donne une toxine extrêmement active si le pH est de 8,5 environ.

L'usage des toxines, en raison des accidents très graves qu'elles peuvent causer, rend difficile leur emploi comme antigènes, quoiqu'elles aient des qualités antigéniques remarquables. On est arrivé à obtenir, à partir de celle-ci des produits conservant leur valeur antigénique tout en étant dépourvus de toxicité.

Nous ne citerons que pour mémoire les travaux d'Ehr-

lich qui, chauffant les toxines à 50°, ou simplement les laissant vieillir, avait vu qu'elles perdaient leurs propriétés toxiques, mais qu'elles étaient susceptibles d'immuniser. Ehrlich appelait ces corps nouveaux des « Toxoïdes ».

Actuellement, on a recours à des produits connus sous le nom d'anatoxines, obtenus suivant le procédé de Ramon, dérivant de celui de Loewenstein, en laissant, pendant un mois, la toxine au contact du formol, à la température de 37°. Ce procédé, appliqué par Ramon à la toxine diphtérique, a, depuis, été étendu par Zoeller à la toxine tétanique, par Jaubert et Goy aux toxines staphylococcique, gonococcique et streptococcique.

Une remarque s'impose à propos des divers antigènes microbiens :

Il semble que l'immunité conférée, soit étroitement spécifique, et qu'il ne faille pas considérer les microbes uniquement par les réactions générales qui en permettent une classification grossière, mais qu'il faille tenir compte des diverses races microbiennes. On connaît les conclusions adoptées à propos du méningocoque et du pneumocoque, pour la fabrication des antisérums. Jaubert a montré l'importance de ces considérations pour le gonocoque.

Il écrit : « Nous sommes convaincus qu'il y a de très nombreuses races de gonocoques où les antigènes présentent sans doute de grandes analogies, mais sont toutefois

« assez différents pour susciter dans l'organisme des réac-
« tions humorales diverses » (5).

Il faut, en outre, tenir compte de l'influence du milieu de culture sur les germes utilisés pour la production des toxines.

On pourrait généraliser et étendre à la plupart des antigènes, ces conclusions de Jaubert et concernant le diplocoque de Neisser.

« Nous pensons qu'il est d'un intérêt primordial de
« faire entrer dans la préparation d'un stock-vaccin un nom-
« bre considérable de souches de gonocoques, et nous
« croyons également qu'il faut renouveler ces souches le plus
« souvent possible. On sait combien est précaire la vitalité
« de ces germes et combien vite s'atténue leur virulence; un
« gonocoque récemment isolé peut avoir un pouvoir antigé-
« nique très élevé, expérimentalement démontrable, et en-
« suite le perdre entièrement après quelques repiquages et
« passages sur des milieux même de choix » (5).

CHAPITRE II

Manifestation de l'Immunité de défense

Nous n'avons pas l'intention de refaire l'historique des théories émises par Pasteur, Metchnikov, Wright, Bordet et les divers auteurs qui se sont occupés de la question, sur le mécanisme de l'immunité.

Pasteur voyait dans celle-ci une adaptation progressive de l'organisme. Metchnikov voyait surtout l'action de la phagocytose. Certains, à la suite des travaux de Bordet, voyaient là une simple action chimique ou physique des anticorps apparaissant dans les humeurs. Wright et à sa suite Bordet attribuaient l'immunité à une action combinée des phagocytes et des anticorps sur l'antigène. Enfin Besredka récemment (6) a voulu expliquer l'immunité par une action propre des tissus mis au contact de l'antigène.

A l'heure actuelle, il semble prouvé, comme l'a montré Metalnikov (7) que l'immunité de défense met en jeu l'organisme tout entier.

Elle réside dans les propriétés bactéricides des humeurs, dans l'action des cellules fixes et des cellules mobiles, comme

les leucocytes, dans les réactions propres des tissus, et elle est étroitement en rapport avec l'action du système nerveux.

Les humeurs jouent un rôle indiscutable dans l'immunité. Le plasma sanguin contient, chez le sujet immunisé, des substances diverses, dénommées anticorps, qui interviennent, soit en détruisant les microbes (agglutinines, lysines), soit en neutralisant les toxines, soit en favorisant l'action des phagocytes sur les germes.

Il semble d'ailleurs que cette action des anticorps doive se manifester dans toutes les formes de l'immunité, quel que soit le procédé employé pour l'obtenir. Gratia a mis en évidence des agglutinines dans le sérum du lapin cuti-vacciné contre le charbon. E. Renaux fait remarquer que nous sommes loin de connaître toutes les modalités par lesquelles peuvent se manifester les « immunisés ». L'immunité sans anticorps ne peut être qu'une immunité par « cryptocorps ». Le Bourdeles estime que l'immunité de toute la surface cutanée, contre la staphylococcie par exemple, par la vaccination localisée à une région cutanée bien déterminée, nécessite évidemment l'intervention des anticorps » (8).

Ces anticorps, nous l'avons dit ont, entre autres propriétés, celle de faciliter l'action des phagocytes libres comme les leucocytes, ou fixes comme ceux du système réticulo-endothélial. C'est par l'observation de ce « pouvoir apsonique » que Wright suivait l'immunisation des sujets qu'il soumettait à la vaccinothérapie.

Mais les phagocytes par eux-mêmes, indépendamment de toute influence plasmodique, ont acquis des propriétés nouvelles à la suite du contact de l'organisme avec l'antigène. Ce qui nous montre que les cellules peuvent, par elles-mêmes s'immuniser.

Petterson (9) et Salimbeni (10) ont démontré, après l'immunisation, que les phagocytes bien lavés et débarrassés des humeurs transmettent leur immunité à un animal neuf. Plusieurs travaux qui ont paru ces dernières années nous donnent de nouveaux arguments en faveur de cette hypothèse : Fiscornia (11) a démontré que les extraits de leucocytes bien lavés d'un cobaye immunisé contre le bacille typhique protègent un animal neuf contre ces bacilles, alors que les extraits leucocytaires d'un cobaye normal ne le font pas.

Dans un travail de Marginesu (12), nous trouvons des faits intéressants sur la phagocytose des bacilles charbonneux. D'après cet auteur, les leucocytes d'un lapin immunisé englobent très bien les bacilles charbonneux, tandis que les phagocytes d'un lapin neuf n'en sont pas capables, dans les mêmes conditions. Mittermeier (13) a fait récemment des expériences analogues avec des staphylocoques.

Les globules rouges nous apportent encore la preuve de cette immunité cellulaire. Carra (14) après avoir immunisé des lapins contre les staphylocoques avec les hémolysines et les leucocidines, a constaté que les globules rouges et blancs résistent beaucoup mieux aux toxines des staphylocoques que

les cellules des animaux non immunisés. Les leucocytes des animaux immunisés, soumis pendant trois heures à l'action de ces toxines conservent leur vitalité et englobent très bien les microbes, tandis que les leucocytes des animaux nouveaux sont altérés et ne phagocytent plus. Les globules rouges des animaux non vaccinés sont facilement hémolysés dans les filtres de cultures de staphylocoques (dilution : 1/50 et même 1/100). Les globules des animaux immunisés résistent très bien et ne s'hémolysent pas.

Les tissus ont leur part dans les réactions de défense. Sanarelli (15) l'a démontré pour l'épiploon et le mésentère. Chez l'animal immunisé, le rôle et le nombre des phagocytes libres dans le péritoine diminuent considérablement, par rapport à un animal témoin ou en cours d'immunisation, après injection dans la cavité abdominale de substances étrangères ou de microbes. Il faut sans doute voir là une résultante de l'immunisation des cellules constitutive de ces tissus.

Nous connaissons les travaux de Besredka sur l'immunité tissulaire. Nous croyons devoir rapporter ici des expériences qui confirment le rôle des tissus et des organes dont ils sont les constituants, dans l'immunité.

W. Schultz (16) prenait des organes d'animaux immunisés et les suspendait dans le sérum artificiel. L'addition au bain de minimes quantités d'antigène provoque une réaction

très forte des organes immunisés. Celle-ci était nulle pour les organes d'animaux témoins.

Dale (17) a obtenu des résultats analogues avec l'utérus du cobaye. L'utérus du sujet immunisé isolé et débarrassé de toute trace de sang ou de sérum, se contracte très violemment au contact d'une très faible quantité d'antigène. L'utérus immunisé se contracte après l'addition au bain de 0 cc. 025 et même 0 cc. 0025 d'antigène, tandis qu'un utérus témoin ne réagit pas à 1 cc.

Les réactions certes, sont moins vives dans les organes encore rattachés à l'organisme dont ils dépendent. Ne faut-il pas voir là l'action modératrice du système nerveux ?

Metelnikov (18) et Chorine ont très heureusement montré le rôle du système nerveux dans l'immunité. Leurs expériences ont été confirmées par plusieurs auteurs : Barykine, Saotchian, Nicolau, Antinesco-Dimitriu.

Etudiant l'effet de la destruction successive des ganglions nerveux sur les chenilles du genre *Galleria-mélonella*, Metelnikov (19) a vu que les chenilles sans ganglions cérébraux, ou privées du premier ou du second ganglion thoracique ou d'un des ganglions ventraux, s'immunisent bien contre le vibron cholérique et d'autres microbes. La destruction du troisième ganglion thoracique diminue rapidement l'immunité.

Speransky (20) prenait des lapins. Il séparait l'une des oreilles de toute communication avec le système sympathique

et avec le système nerveux central. Puis, pour les deux oreilles, il pratiquait une vaccination locale par anti-virus, pansements, ensuite, dans chaque oreille, il injectait des staphylocoques virulents. A la suite de cette injection, l'oreille intacte ne présentait aucune réaction, tandis que celle-ci était très forte pour l'oreille énervée.

Dans une série de travaux en collaboration avec Chorine et Toumanoff, Metalnikov (21) a étudié chez les animaux supérieurs, un autre aspect du problème : l'extension à l'immunité des réflexes conditionnels de Pavlov.

On sait que chaque injection d'une émulsion microbienne change brusquement la formule leucocytaire du sang. Les auteurs cités ont vu qu'il était possible de provoquer les mêmes changements par l'intermédiaire d'excitations externes conditionnelles.

Plusieurs lapins ont reçu dans les veines de l'oreille 1 cc. de culture de vibrions cholériques chauffés. Chaque injection était précédée d'une excitation externe (2-3 minutes) : son d'une trompette et grattage de l'oreille. Les lapins ont reçu 15, 30 injections successives (une injection par jour) associées à des excitations externes. Dix, quinze jours après la dernière injection, quand la formule leucocytaire est redevenue normale, les lapins ont subi les excitations externes habituelles (2, 3 fois en 24 heures). En pratiquant, pendant

48 heures, plusieurs examens du sang, on constatait une augmentation considérable du nombre des leucocytes.

En associant à une excitation interne (injection de microbes chauffés dans le péritoine) une excitation externe (gratage ou chauffage d'une même région de la peau), les mêmes auteurs ont provoqué chez des cobayes, des réflexes conditionnels typiques. Les cobayes ainsi préparés et ayant subi une excitation externe donnaient les mêmes réactions de défense dans le péritoine que les témoins qui avaient reçu dans le péritoine une injection de microbes.

Ces réflexes conditionnels se font sentir jusque sur le taux des anticorps. Les expériences de Metalnikov sur ce sujet ont été confirmées par Nicolau et Antinesco-Dimitriu (22) au Laboratoire du Professeur Cantacuzène. Citons leurs conclusions :

« Nos recherches confirment les résultats obtenus par
« Metalnikov et Chorine en ce qui concerne l'excitation thermique et tactile. Chez les animaux en expérience, le titre
« agglutinant du sérum augmente dans des proportions qui
« atteignent le double et même le triple, comparativement au
« titre constaté avant l'excitation, ou à celui de l'animal témoin ».

Ces faits sont à rapprocher d'une réflexion de Basset et Poineloux (23) à propos de l'immunothérapie par injections locales, dans le traitement des affections génitales :

« Il semble qu'il y a un troisième moyen pour l'organisme de renforcer l'état réfractaire de ses tissus ; et comme
« si ce troisième moyen... était surtout d'ordre nerveux, met-
« tant en jeu une variation réflexe du potentiel immuni-
« taire ».

CHAPITRE III

Déductions que l'on peut tirer des faits précédents pour la thérapeutique par les antigènes et leur maniement

La thérapeutique par les antigènes, en vaccinothérapie (1), doit être envisagée à deux points de vue : ou bien on se propose de rendre l'organisme réfractaire à toute atteinte de la maladie, par exemple dans la vaccination antityphoïdique ; on fait alors de la vaccinothérapie préventive ; ou bien on veut stimuler les moyens de défense d'un organisme déjà atteint par la maladie, et l'on fait de la vaccinothérapie curative.

Les conditions de chacun de ces modes de vaccination étant quelque peu différentes, nous diviserons ce chapitre en deux parties, la première consacrée à la vaccinothérapie préventive, la seconde à la vaccinothérapie curative.

(1) Certains auteurs réservent le nom de vaccination à la prophylaxie par les vaccins, et celui de vaccinothérapie au traitement par ces derniers. D'autres font entrer dans ce terme de vaccinothérapie l'usage préventif et l'usage curatif. C'est pour éviter toute confusion que nous adoptons notre terminologie. Elle est d'ailleurs conforme à la tendance actuelle, en fait de maladies infectieuses, de considérer leur prophylaxie comme la meilleure des thérapeutiques à leur opposer.

CHAPITRE III

PREMIÈRE PARTIE

Vaccinothérapie préventive

On réalise actuellement cette vaccination en vue de la prophylaxie de nombreuses maladies, avec des résultats variant suivant les maladies; cette vaccination est plus ou moins efficace et surtout plus ou moins durable. Laissant de côté la vaccination contre les virus cytotropes et certains germes à caractères pathogènes spéciaux comme le bacille de Koch, nous constatons l'efficacité certaine et la longue durée de l'immunité contre le bacille d'Eberth et les bacilles du même groupe; l'efficacité, mais la durée moindre de l'immunité conférée contre la peste ou le choléra. En dépit des techniques employées successivement, il semble que l'immunité contre le staphylocoque est de durée assez brève. Nous ne parlerons pas de la vaccination contre la scarlatine, l'accord ne s'étant pas fait sur le rôle du streptocoque comme agent de la maladie, lors du dernier congrès international de Bactériologie. Enfin, il semble que la vaccination contre la toxine diphtérique et celle plus récente contre la toxine tétanique confèrent une immunité de longue durée.

On a néanmoins constaté des échecs, lors de la vaccination. Certains sujets ayant reçu des injections de vaccin, par exemple antityphoïdique, ont contracté la maladie. De même certains échecs avaient pu faire douter de l'efficacité de la vaccination antidiphtérique.

La durée de l'immunité contre la typhoïde, de celle contre le choléra semble relativement courte (24) par rapport à celle de l'immunité antidiphtérique ou antitétanique. Pourquoi ?

Enfin, la vaccinothérapie préventive antidiphtérique en particulier a causé quelques accidents graves; elle entraîne presque toujours des malaises qui font hésiter bien des sujets à s'y soumettre.

Est-il possible de remédier à ces inconvénients ? Et peut-on rendre plus constants et plus homogènes les résultats obtenus ? Une synthèse des deux chapitres précédents nous aidera à répondre à ces questions.

Nous avons vu que l'immunité considérée comme réaction de défense mettait en jeu tous les éléments de l'organisme. L'antigène doit, par conséquent, être tel et manié de telle façon qu'il sollicite au maximum et avec le minimum d'inconvénients, les réactions défensives de ces éléments.

Dans la vaccination contre les corps microbiens, on emploie ceux-ci, sous différentes formes : microbes tués, lysats. L'idéal serait de se rapprocher le plus possible de ce qui se passe lors de la maladie proprement dite qui souvent, c'est

le cas par exemple pour la typhoïde, confère une immunité durable.

Au cours de la maladie, le microbe sollicite l'organisme de plusieurs manières : d'abord par lui-même en s'exposant à la phagocytose et par les troubles que détermine sa présence ; d'autre part, les corps des microbes morts se dissolvent, et les produits résultant de cette lyse interviennent à leur tour ; il faut ajouter encore l'action des sécrétions des microbes.

Dans la vaccination, on devrait, à notre sens, faire intervenir les mêmes facteurs.

Les corps microbiens tués, d'abord. Sans compter qu'il est possible que de par leur constitution morphologique ils agissent plus spécialement sur les phagocytes, il ne faut pas perdre de vue que ce sont des édifices colloïdaux albumino-lipoïdiques. Et nous devons bien supposer que les lysats que nous obtenons à partir de ces édifices en diffèrent sensiblement au point de vue chimique. Les divers auteurs qui se sont appliqués plus particulièrement à l'étude des colloïdes biologiques ; Duclaux (25), Lumière (26), Loeb (27), Michaëlis (29) ont bien montré la fragilité très grande de ces énormes complexes et leur instabilité. Le passage des albumino-lipoïdes du microbe, de l'état d'hydrogel à l'état d'hydrosol par suite de la lyse à laquelle ils sont soumis entraîne nécessairement des modifications d'ordre chimique qui peuvent manquer d'avoir jusqu'à un certain point une répercussion sur

les qualités immunisantes de l'antigène. C'est pourquoi nous pensons, avec nombre d'auteurs, que tout vaccin préventif doit nécessairement contenir des corps microbiens et ne pas être constitué uniquement par des lysats.

Le procédé employé pour tuer les microbes ne doit pas, lui non plus, être indifférent. On sait que les coagulas obtenus par l'action de la chaleur sont irréversibles, c'est-à-dire ne peuvent plus retourner à l'état colloïdal. La chaleur produit une modification profonde dans l'état chimique des constituants des microbes ; et même en ayant recours à des températures aussi peu élevées que possible, nous ne sommes pas certains de ne pas modifier profondément les micelles. Rappelons-nous que certaines globulines cérébrales coagulent aux environs de 43°.

Reiter et Silberstein accordent leur préférence aux procédés chimiques de stérilisation. Voici d'ailleurs l'ordre dans lequel ces deux auteurs classent les procédés de stérilisation.

Les meilleurs sont : l'éther, le chloroforme, l'iode, le formol à l'état de vapeur ;

Ensuite, vient la chaleur ;

Puis, l'acide phénique, l'eau oxygénée ;

Enfin, les hypochlorites produiraient des altérations marquées.

Il est regrettable que l'on n'ait pas tenu un compte rigoureux du mode de stérilisation utilisé, lorsqu'on a établi les statistiques globales relatives aux résultats de la vaccina-

tion antityphoïdique. Ces résultats expérimentaux de premier ordre nous auraient peut-être éclairés d'une manière décisive sur cette question de la stérilisation des souches vaccinales.

Il est bon que des lysats soient ajoutés aux corps microbiens, mais les procédés de désintégration ne sont pas indifférents. Les méthodes de broyage ne peuvent produire que des désintégrations grossières. Elles nécessitent une dessiccation préventive des microbes, ce qui n'est pas sans inconvénient; car Duclaux, Loeb, Lumière l'ont montré, l'eau fait partie intégrante de la micelle colloïdale, et par la dessiccation, nous amenons à coup sûr une modification chimique dans les substances microbiennes. En outre, le broyage produit nécessairement des phénomènes thermiques et électriques et nous connaissons l'importance de ces derniers en physico-chimie colloïdale. Ces inconvénients semblent, ne devoir pas apparaître dans les procédés de lyse spontanée, laquelle se rapproche le plus de ce qui a lieu dans les organismes infectés; ou dans la lyse par réfrigération; car le froid semble ne pas avoir d'action marquée sur les propriétés chimiques des colloïdes. De même, la soude peut être heureusement employée, les alcali-albumines, comme l'a montré Loeb, n'étant que des combinaisons colloïdales réversibles.

Il ne faut pas négliger les produits solubles du métabolisme microbien et que nous désignons sous le nom de toxines. Avec les dérivés atoxiques des toxines, appelés anatoxines, on a réalisé des immunités qui paraissent définitives

contre la diphtérie et le tétanos. Ce sont là des maladies où le microbe n'est rien et où la toxine est tout. Mais il est certain maintenant, nous l'avons vu au Chapitre Premier, que les toxines jouent à côté des microbes eux-mêmes, un rôle de tout premier plan dans le développement et l'évolution des maladies. Noël Fiessinger et Henri Walter écrivaient dans un article original (29) : « il est assez difficile de dissocier l'infection de l'intoxication. A l'état vivant, les micro-organismes pathogènes agissent par leurs produits de sécrétion qui peuvent persister même après la destruction des corps microbiens; l'importance de ces toxines microbiennes s'accroît chaque jour, les travaux modernes ayant montré définitivement que l'infection se résoud en une intoxication. »

Donc, dans la mesure où nous arrivons, par les améliorations des milieux de culture à mettre en évidence les toxines microbiennes, nous devons les joindre sous la forme inoffensive d'anatoxine aux corps microbiens et aux lysats que nous introduisons dans les solutions vaccinales (Jaubert et Goy).

Supposons maintenant que nous ayons un antigène répondant aux conditions que nous venons d'énoncer. Nous croyons que sa posologie, c'est-à-dire sa voie d'introduction, son dosage et le rythme des injections, décidera du succès, ou non, de l'immunisation.

QUELLE VOIE D'INTRODUCTION CHOISIR ?

Si nous voulons solliciter au maximum les réactions de l'organisme, nous ne devons pas nous contenter de provoquer la formation des anticorps classiques ou d'exciter les réactions des tissus et les réactions des phagocytes. Nous devons en outre chercher à faire naître les « cryptocorps » (voir Chapitre Premier) et surtout à faire apparaître ces reflexes conditionnels de défense, dont le rôle nous semble de tout premier plan.

Si dans la pratique quotidienne, nous ne pouvons pas recourir aux procédés employés par Metalnikov et ses collaborateurs lors de leurs expériences, nous croyons néanmoins qu'il est possible, lors des injections du vaccin, de solliciter tout particulièrement le système nerveux. Il suffit de pratiquer les premières injections dans l'épaisseur du derme. Nous connaissons la richesse de celui-ci en filets nerveux terminaux de toutes sortes, et notamment en terminaisons sympathiques. En portant l'antigène à leur contact, nous devons vraisemblablement amener le système nerveux à réagir, si par la suite, en un point quelconque de l'organisme une agression venait à se produire de la part d'un germe homologue à l'antigène vaccinant.

Dans la seconde partie de ce chapitre, nous verrons l'importance des injections intradermiques en vaccinothérapie curative. Besredka (6) a démontré leur efficacité dans la vacci-

nation préventive locale. Il a ainsi chez des chevaux, obtenu des immunités solides contre le charbon.

Après quelques injections préliminaires par la voie intradermique, nous croyons qu'il est bon de recourir en augmentant progressivement les doses, à la voie sous-cutanée, la voie intra-musculaire n'étant pas à recommander à cause de la résorption trop rapide des produits injectés (Le Bordelles) (30).

Nous solliciterons ainsi davantage la production des anticorps classiques, les facultés de résistance propres des tissus et l'activité des phagocytes. Mais il ne faut pas agir à la légère, car nous touchons à un des points les plus délicats de la vaccination : les doses à employer, et leur rythme.

QUELLES DOSES VACCINALES EMPLOYER ? ET A QUEL RYTHME ?

Les premières injections intradermiques, seront forcément d'une à trois gouttes de vaccin (Il est préférable à cet effet, de se servir d'une seringue spéciale, dite seringue à gouttes. Si le médecin ne possède pas cet instrument, il injectera une quantité de vaccin suffisante pour former dans le derme une petite nodosité). Par la suite, lorsqu'il s'agira de procéder par la voie sous-cutanée, nous devons tenir compte des considérations suivantes, en nous rappelant que des règles précises doivent être établies pour chaque vaccination. Ce réglage est difficile. Il ne peut, en fin de compte, résulter

que de l'observation d'un très grand nombre de sujets vaccinés.

« Les doses d'antigènes qui interviennent lors de la vaccination restent très inférieures à celles qui viennent au contact de nos tissus et de nos humeurs au cours de l'infection naturelle; et cependant, dans bien des cas, l'immunité vaccinale est aussi solide que l'immunité conférée par l'infection naturelle. Le paradoxe des petites doses est un fait d'observation : il se voit aussi bien dans le cas de l'immunité artificielle que dans celui de l'immunisation spontanée occulte » (Le Bourdeles et Sedallian) (31).

Plusieurs petites injections valent mieux qu'une grosse. Voici les conclusions de Wright lorsqu'il étudiait expérimentalement la vaccination antityphoïdique en 1901 :

Wright (32) mesurait le pouvoir bactéricide du sang à la suite des injections de vaccin. Et il a constaté que *lorsqu'on injecte une certaine quantité de vaccin antityphoïdique capable de produire des troubles constitutionnels de moyenne gravité, l'inoculation est suivie :*

1° D'une phase « négative » dans laquelle le pouvoir bactéricide peut être augmenté jusqu'à cent fois.

De plus, quand on emploie des doses capables de produire des troubles constitutionnels très graves, la phase négative est prolongée, et, dans certains cas, d'une façon à peu près indéfinie.

Enfin, quand on emploie des doses qui ne produisent

que des troubles constitutionnels légers, on obtient une phase positive sans intervention d'aucune phase négative, et le pouvoir bactéricide du sang augmente dans une très forte proportion après un intervalle de vingt-quatre heures.

Voici donc un témoignage expérimental en faveur des doses minimales et répétées. La clinique n'est pas moins affirmative.

On peut rappeler à cet égard, par exemple certains faits relatifs à la vaccination antityphoïdique dans l'armée. Les vaccins tout d'abord employés comportaient quatre injections. Puis, dans le but de simplifier la pratique vaccinale, l'on diminua le nombre d'injections. Finalement, l'on se mit à vacciner les jeunes soldats à une seule injection. Après cette unique injection, l'immunité acquise se montra en pratique suffisante en France; mais un certain nombre d'échecs vaccinaux furent constatés au cours des dernières campagnes marocaines, où l'infection typhoïdique due, semble-t-il, à des germes particulièrement virulents, évoluait sur des sujets rendus réceptifs par les fatigues d'une campagne particulièrement dure. Dans ces conditions l'on en est revenu pour les contingents nord-africains, à la vaccination en deux étapes » (Bourdeles et Sedallian) (33).

Décision insuffisante, à notre sens. Nous estimons que la vaccination anti-typhoïdique devrait être réglée d'après les considérations développées plus haut, et comporter, après une ou deux injections préliminaires intradermiques, une série

de petites injections progressivement croissantes. Ce procédé donnerait de meilleurs résultats, permettrait d'éviter bien des malaises, voire des accidents dus uniquement au mode actuel de vaccination et qui font appréhender par les jeunes soldats et leur famille, la vaccination antityphoïdique. Reilly (34) a rapporté des observations qui appuient nettement la manière de faire que nous préconisons. Elle aurait, en outre, l'avantage, dans les conditions du service d'un an, de supprimer les deux ou trois jours de repos nécessaires avec la méthode actuelle.

Les doses à déterminer expérimentalement pour chaque vaccin devront toujours être telles qu'elles ne produisent jamais que des troubles légers, en particulier, elles ne devront mais entraîner de variations thermiques importantes.

Et cependant, en procédant ainsi, nous ne sommes pas sûrs de ne pas voir apparaître une phase négative. Nous devons toujours tenir compte de cette éventualité, si brève que puisse être la durée de sa manifestation.

Nous devons nous garder des injections quotidiennes. Par analogie avec des observations en vaccinothérapie curative, nous croyons qu'il est sage de laisser un espace de cinq à six jours au moins entre chaque injection.

Une injection en phase négative ne peut, d'après Wright, que retarder l'apparition de l'immunité, et à coup sûr, donne une immunité moindre.

En phase négative, l'individu se trouve dans de mauvai-

ses conditions pour résister à une infection éventuelle. *Ceci doit nous amener à nous abstenir de vacciner en temps d'épidémie.* On ne saurait trop attirer l'attention sur ce point. Car en dépit des recommandations expresses de l'Institut Pasteur, dès l'apparition d'une épidémie de diphtérie dans les écoles, l'Administration prescrit immédiatement une vaccination par l'anatoxine; alors qu'il faudrait procéder par injection préventive de sérum !

POUVONS-NOUS, PAR DES TESTS PRATIQUES,
DÉTERMINER LA DOSE,
LE NOMBRE ET LE RYTHME DES INJECTIONS ?

Wright s'appuyait à cet effet sur le pouvoir microbicide ou sur le pouvoir opsonique des humeurs. Outre que ce sont là des méthodes délicates et inconstantes quant aux résultats, elles sont inutilisables dans la pratique courante, qu'ici nous avons seule en vue.

Aussi certains auteurs ont cru pouvoir s'adresser aux cuti-réactions ou aux intradermo-réactions. Récemment Reilly (35) et Delalande (36) sont revenus sur cette question.

Nous ferons tout de suite un très grave reproche à Reilly et Delalande au sujet de la méthode qu'ils ont employée. Ils utilisent pour leurs intradermo-réactions un extrait microbien qu'ils traitaient par le même procédé que Ramon pour la fabrication des anatoxines. Et par l'intensité de ces intrader-

mo-réactions, ils prétendaient mesurer la sensibilité des sujets vis-à-vis de l'antigène, et régler ainsi les doses vaccinales.

Or, ce qu'ils obtenaient ne pouvait être rien d'autre qu'un test d'immunité, d'immunité relative s'entend. Prati-quons chez un sujet réceptif à la diphtérie, et par conséquent non immunisé des cuti-réactions ou des intradermo-réactions avec une toxine diphtérique diluée, nous obtenons une réaction connue sous le nom de réaction de Shick. Cette réaction est négative sur un sujet immunisé contre la diphtérie. Par contre, si nous utilisons, comme l'a fait Zoeller, une toxine formolée, nous obtenons des résultats inverses. Cette loi semble générale. Goy a obtenu, avec son anatoxine gonococ-cique, une réaction intense chez un sujet ayant eu antérieu-rement une blennorragie.

Or, la blennorragie est une infection susceptible de réci-diver à l'état aigu, donc ne conférant pas une immunité dura-ble. Ceci nous amène à examiner la valeur des cuti et des intradermo-réactions comme guide en vaccinothérapie.

Ce qu'il s'agit de prévoir, c'est le comportement du su-jet que nous voulons vacciner, vis-à-vis de la solution que nous allons injecter. Comme nous préconisons un mélange de corps microbiens tués, de lysat et d'anatoxine, il est évident que la distinction entre ce qui est de la toxi-réaction et de l'anatoxi-réaction n'a pas lieu d'être faite.

Un sujet présentant une intradermo-réaction intense de-vra évidemment être ménagé, et l'on agira avec prudence

lorsqu'il faudra augmenter les doses. La méthode que nous préconisons, à savoir, faire les premières injections par la voie intradermique a l'avantage de fournir directement des indications à cet égard.

Nous ne croyons pas qu'il soit utile de poursuivre ces tests lorsque nous venons à faire des injections sous-cutanées : la surveillance de la courbe thermique est, à notre avis, suffisante ; et il faudra lors de la première injection intradermique n'utiliser qu'une très faible dose, 0 cc. 25 ou même 0,1 cc. si la dernière injection intradermique a été suivie d'une réaction tant soit peu intense.

Quant au rythme, il est évident *qu'il ne faut renouveler une injection qu'après la disparition complète des phénomènes réactionnels déclanchés par la précédente injection.*

EXISTE-T-IL DES TESTS PRATIQUES POUR DÉTERMINER AVEC CERTITUDE LE DEGRÉ DE L'IMMUNITÉ OBTENUE ?

Nous avons dit plus haut les réserves qu'il fallait faire sur les méthodes sérologiques. Celles-ci, en outre, semblent ne pas correspondre exactement aux résultats de la clinique ou de l'expérience. Dans l'immunité locale de Besredka, les connaissances que nous avons actuellement en sérologie ne permettent pas de déceler les anticorps qui entrent en jeu. En outre, il semble que l'immunité antityphoïdique, par

exemple, dépasse largement en durée la période d'existence des anticorps dans le sang.

Les cuti-réactions, les intradermo-réactions peuvent-elles nous renseigner davantage ? Nous ne le pensons pas. Nous avons vu, pour la blennorragie, que l'anatoxi-réaction était positive alors que, de toute évidence l'immunité avait disparu.

D'autre part, dès la deuxième injection, dans la vaccination anti-diphtérique par la méthode de Ramon, la réaction de Shick devient négative, et l'anatoxi-réaction positive. Or, lorsqu'on se contentait de vacciner en deux injections, on a vu des sujets vaccinés et ayant dépassé les quarante jours où l'on peut craindre une phase négative, être atteints d'angines légères il est vrai, mais dont la nature diphtérique a été vérifiée.

En somme, il n'est d'autre test sûr en la matière que celui fourni par l'expérience, après une série étendue d'observations portant sur une période suffisamment longue.

CHAPITRE III

DEUXIÈME PARTIE

Vaccinothérapie curative

L'accord est fait sur la valeur de la vaccination préventive. Mais la vaccinothérapie curative trouve encore de nombreux détracteurs. Nous pourrions leur faire cette remarque qui peut s'appliquer aussi à la vaccination préventive — que tous les sujets ne se prêtent pas également à réagir au contact d'un antigène. Savino (37) revenait récemment sur cette question, à propos de la sélection des chevaux destinés à fournir le sérum anti-diphtérique. Tous ne sont pas aptes à produire des anticorps en quantité suffisante. Et tel cheval qui donne un bon sérum antitétanique peut ne pas donner un bon sérum antidiphtérique et vice-versa.

Mais nous estimons que la plupart des échecs rencontrés en vaccinothérapie sont surtout dus à des erreurs de technique. Sur la foi des indications fournies par les fabricants, les médecins sont trop enclins à appliquer dans tous les cas et en toutes circonstances un procédé identique. Cette façon d'opérer est, à notre sens, déplorable. Ceux qui agissent

ainsi n'ont pas le droit d'imputer à la vaccinothérapie les échecs, qui incombent uniquement à leur inexpérience.

Nous ne reviendrons pas ici sur les antigènes à utiliser. Les conclusions relatives à la vaccination préventive seront les mêmes évidemment, pour la vaccinothérapie curative. S'il peut sembler plus séduisant, en théorie, de prélever directement les microbes au niveau du foyer infecté et de les cultiver pour réaliser un auto-vaccin, nous devons reconnaître avec Germain Laporte (38) que c'est là un procédé inutilisable dans la plupart des cas. Tel microbe pousse plus vite qu'un autre; dans la culture, malgré toutes les précautions de laboratoire, la répartition des espèces peut être changée; les microbes saprophytes peuvent être prépondérants dans l'auto-vaccin et les germes pathogènes parfois y manquer.

D'autre part, en s'adressant à des auto-vaccins, il serait impossible d'avoir en temps opportun ces antigènes complexes dont nous avons montré l'importance. L'emploi de vaccins polymicrobiens, obtenus à partir de souches aussi variées que possible et fréquemment renouvelées donne une garantie suffisante de l'étroite spécificité de l'antigène utilisé. L'emploi d'un auto-vaccin tel que nous le préconisons ne peut être indiqué que dans des affections à marche lente, telles que les suppurations chroniques.

Ce qu'il importe d'étudier ici, c'est la posologie et nous estimons avec Jaubert *que du moment de l'intervention, de la*

dose injectée, de la voie d'introduction du vaccin, pourront dépendre la guérison ou l'aggravation de l'infection.

A QUEL MOMENT D'UNE INFECTION LA VACCINOTHÉRAPIE DOIT-ELLE INTERVENIR ?

Jusqu'ici on n'a pas assez réfléchi sur ce que dans l'infection naturelle, nous devons retrouver une partie des phénomènes que nous constatons lorsque nous injectons expérimentalement un antigène à un sujet. Il est cependant logique d'admettre que la phase négative qui succède à une injection de vaccin, doit se retrouver lorsque l'organisme subit l'agression de microbes vivants.

De fait, si l'attention n'a pas été attirée sur telle question, c'est que souvent le médecin est appelé à intervenir à une période déjà tardive de l'affection, lorsque le processus infectieux est localisé. L'organisme est déjà en train de se défendre; de toute évidence, la phase négative est passée. Il en est de même pour le cas d'infections anciennes : par exemple, une blennorrhagie ou une métrite à gonocoques passées à l'état chronique.

Il en est autrement pour certaines infections aiguës, que le médecin est appelé fréquemment à soigner tout près de leur début.

Jaubert et Goy ont cru remarquer, dans la blennorrhagie aiguë, que du cinquième au dixième jour de l'écoulement, il

semble s'établir dans l'organisme une phase négative de la défense humorale. L'index opsonique s'abaisse pendant les jours qui suivent la prolifération microbienne, c'est-à-dire l'apparition de l'exsudat purulent.

Cette conception résulte de très nombreuses observations cliniques au cours desquels J. et G. ont contrôlé pendant cette phase négative, une action non seulement nulle des vaccins, mais encore, le plus souvent, un coup de fouet donné à l'infection, une tendance à l'apparition précoce des complications, et une prolongation de la période aiguë. Cette impression nous a été confirmée par les Docteurs E. L. Gautier, T. Roux, Ad. Thuvien, R. Villemin de Nice. Ils estiment que dans toute infection gonococcique aiguë, le traitement vaccinal doit être entrepris soit avant le cinquième jour, soit après le dixième jour de l'écoulement.

Chez la femme, dans les métrites aiguës, le phénomène semble moins net. Peut-être les médecins sont-ils consultés assez tardivement pour n'avoir pas à tenir compte de cette phase négative précoce ?

Il serait à souhaiter que pour chaque infection on s'efforce de dégager le moment de cette phase négative. Cela ferait faire un grand pas à la question de la vaccinothérapie.

PAR QUELLE VOIE INTRODUIRE LE VACCIN ?

La voie sous-cutanée est la voie habituelle. Les produits injectés se résorbent moins vite sous la peau que s'ils étaient

injectés en plein muscle. Nous en verrons l'avantage lorsque nous discuterons les doses vaccinales. La résorption des substances microbiennes, en agissant sur les éléments sains de l'organisme, va solliciter la production des anticorps et de tous les moyens de défense de ce dernier. Et pendant longtemps, on s'est contenté d'opérer ainsi.

Depuis les travaux de Besredka sur la vaccination locale, un certain nombre d'auteurs se sont attachés à l'étude de la vaccinothérapie par la voie intradermique. Gory, et tout récemment Bass ont conseillé cette manière de faire. Le premier de ces auteurs estime que, selon les principes d'immunité de Besredka, il est possible par cet artifice de déclencher des phénomènes favorables d'immunité tissulaire; de plus des réactions cellulaires spéciales activeraient particulièrement les défenses humorales.

Ces « réactions cellulaires spéciales » ne seraient-elles pas précisément ces réflexes conditionnels mis en évidence par Metalnikov ? Nicolau et Dimitriu-Antinesco ont montré que ces réflexes faisaient augmenter considérablement le taux des anticorps dans le sang. Dans l'infection naturelle, la stimulation du système nerveux ne renforce-t-elle pas, en l'accélérant, ce mode de défense de l'organisme ? Et peut-être diminue-t-elle le danger de la phase négative ?

On est confirmé dans cette manière de voir par les travaux de Poincloux (39). Ce dernier a préconisé l'injection du vaccin au point supposé d'effraction du germe infectieux.

Il a pratiqué des injections de vaccin antigonococcique dans les parois du méat uréthral, chez des sujets atteints de blennorrhagie aiguë; dans les parois du col utérin chez des femmes souffrant de métrite; il a injecté du vaccin streptostaphylo-pneumococcique dans l'orifice du pavillon de la trompe d'Eustache pour enrayer une otite commençante, le tout avec des résultats remarquables. Louvel a rapporté des faits identiques.

Dans bien des circonstances, cette méthode des injections locales, au point d'effraction, offre cependant des difficultés. D'abord, elle nécessite souvent une instrumentation spéciale que ne possèdent pas la plupart des praticiens. En outre, dans certaines infections, les métrites, par exemple, on ne saurait dire, à priori quel a été le point d'effraction. Poincloux et Basset (23) reconnaissent avoir été obligés de se livrer à des tâtonnements. Aussi, sauf dans certains cas trainants, il nous semble suffisant de s'adresser à la voie intradermique qui paraît donner des résultats tout aussi satisfaisants.

Jaubert et Goy voient en outre dans cette méthode un mode de désensibilisation et peut-être de préparation à la série des injections vaccinales qui seront, par la suite, mieux tolérées. Les premières injections pratiquées par cette voie, nous serviront de guide pour les doses à utiliser par la suite.

QUELLES DOSES UTILISER EN VACCINOTHÉRAPIE ? ET A QUEL RYTHME ?

Les vaccins peuvent provoquer trois sortes de réactions : une réaction générale, une réaction locale, et une réaction focale.

La réaction générale est ordinairement d'autant plus marquée que l'on introduit dans un organisme une plus grande quantité de produits microbiens. Cette réaction générale, qui est particulièrement bien observée au cours de traitements faits avec des stocks-vaccins très riches, se traduit, lorsqu'on les injecte à haute dose, de la façon suivante :

Quelques heures après l'injection, le malade est pris de frissons, il présente parfois de la céphalée, sa température peut atteindre 39° et même dépasser 40° . Généralement, cette poussée thermique ne dure que quelques heures, mais elle est suivie d'une période de dépression. Wright (40) a montré par sa recherche du pouvoir opsonique que ces hautes doses, si parfois elles entraînaient une phase positive immédiate de courte durée, étaient en règle générale, suivies d'une phase négative préjudiciable.

La réaction qui suit l'injection intradermique peut nous donner une idée du comportement ultérieur du sujet vis-à-vis des antigènes que nous utilisons. Cependant, il n'y a pas, comme l'a montré Reilly (34) à propos des produits Eber-

thiens, un parallélisme absolu entre les deux modes de réaction. Une forte réaction cutanée sera peut-être suivie d'une réaction générale faible, ou vice versa. Aussi, les premières injections sous-cutanées devront-elles être faites à des doses telles, et que détermine l'expérience, que l'on soit au-dessous des doses réactionnelles minima. Jaubert (41) indique, pour son vaccin antigonococcique, que la dose de $1/4$ de cc. est généralement inoffensive.

De toute manière, avant de renouveler une injection, nous devons nous assurer que la température est redevenue normale. En outre, si une injection a été suivie d'une hyperthermie notable, l'injection suivante devra être pratiquée non pas à la même dose, comme l'estime Fellous (42), mais à une dose immédiatement inférieure. Les doses ne devront, en tous cas, être augmentées que par $1/4$ de cc. On a obtenu avec le « Gonagon » dans la gonococcie, d'excellents résultats en ne dépassant pas la dose de 1 cc. à 1 cc. 5.

On nous fera peut-être une objection tirée des résultats que l'on obtient avec certains vaccins, comme celui de Delbét. Faut-il voir là l'utilisation de la première phase positive signalée par Wright qui, dans certains cas de furoncles, produirait une action expulsive rapide ? Ou devant le caractère souvent aspécifique des résultats, ne faut-il voir, qu'un de ces phénomènes de choc encore mal expliqués ? Nous penchons pour la seconde hypothèse.

Les réactions locales existent toujours à la suite d'injections de corps microbiens, surtout quand ceux-ci sont accompagnés de toxines. Lorsque ces dernières sont transformées en anatoxines, les réactions locales, bien qu'apparentes, sont atténuées considérablement et deviennent très supportables.

La réaction locale se traduit par de la chaleur, de la rougeur et une légère tuméfaction pouvant atteindre parfois une surface égale au creux de la paume d'une main. Mais, ces phénomènes qui apparaissent 5 ou 6 heures après l'injection, disparaissent généralement 20 à 36 heures après.

Fellous pense que cette réaction locale peut être un indice des phénomènes réactionnels organiques, et sans chercher à savoir si c'est localement que s'élaborent et s'éliminent ces anticorps humoraux, il pense qu'il y a intérêt à attendre la disparition de ces phénomènes locaux avant d'entreprendre l'injection vaccinale suivante.

« La réaction locale, écrit Fellous (42), qui est un indice réactionnel très net, nous guidera dans notre posologie, et si parfois les phénomènes inflammatoires sont trop marqués, nous devons répéter plusieurs fois la même dose, jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement bien supportée. La valeur curative du traitement n'en est pas pour cela diminuée, et cette réaction locale nous prouvera simplement que nous avons à faire à un sujet qui réagit plus violemment qu'un autre, chez

lequel des doses minimales d'antigènes peuvent susciter une réaction organique salutaire ».

Nous adopterons cette conclusion, en faisant toutefois, la réserve énoncée plus haut : en cas de réaction locale vive, il nous paraît préférable de faire l'injection suivante, non à la même dose, mais à une dose inférieure.

La réaction locale est la recrudescence des phénomènes morbides locaux que l'on observe parfois au cours des toutes premières injections vaccinales. Faut-il voir là avec Wright une manifestation de la phase négative, ou, avec Fellous, une agonie microbienne, au cours de laquelle les bactéries, avant de succomber, acquièrent momentanément une virulence particulière, capable de provoquer une légère recrudescence de l'infection ? La thèse de Fellous est purement hypothétique ; quant à celle de Wright, elle semble rendre un compte insuffisant de ce qui se passe. En effet, chez de nombreux sujets, où l'on a continué les injections en dépit de cette réaction locale, on a obtenu une guérison rapide. A la séance de la Société d'Urologie du Lundi 16 Mai 1927, le Docteur Nogués (41) parlant du Gonagone, tout en constatant son efficacité certaine, lui reprochait de donner lieu à des réactions locales très vives pouvant aller jusqu'à un gonflement pseudo-phlegmoneux.

Nous croyons voir dans ces accidents une manifestation de ce que Guiesse-Pellissier (43) nomme « la dyshyperleuco-

cytose », ou afflux exagéré des leucocytes au point infecté. Cet afflux est la cause des accidents locaux constatés.

Donc, nous estimons que les règles basées sur la réaction générale et sur la réaction locale doivent s'appliquer aussi à la réaction focale.

Jaubert (41) avait d'ailleurs répondu au Docteur Nogues en lui écrivant :

« Depuis plusieurs mois, nous conseillons aux cliniciens de pratiquer une injection de $\frac{1}{4}$ de cc., dose minime qui, en aucun cas, ne peut déclancher une réaction locale vive, et qui doit servir de premier critérium. Ensuite, les doses vaccinales peuvent être augmentées, diminuées ou espacées selon la tolérance du malade ».

Il ne faut pourtant pas être absolu ; et dans quelques cas, la réaction locale un peu vive pourra hâter la guérison de certaines infections : par exemple, en hâtant la maturation et l'élimination du bourbillon d'un furoncle.

Ce que nous avons dit dans la première partie, à propos des tests proposés pour régler la vaccinothérapie préventive, s'applique ici. Il n'y a qu'une règle, énoncée ainsi par Fellous (44) et souvent confirmée depuis :

« Injecter la quantité minime de vaccins capable de provoquer une réaction nette ; ne pratiquer l'injection suivante qu'après la disparition des phénomènes réactionnels qui ont accompagné l'injection précédente. »

Si tous les cliniciens observent désormais ces règles, la vaccinothérapie connaîtra certainement moins de détracteurs et, de la collaboration quotidienne du laboratoire et de la clinique, sortiront bientôt de grands principes qui consacreront définitivement l'immunothérapie.

Conclusions

Il semble bien résulter de l'ensemble des importants travaux que nous avons rapidement passés en revue et des conclusions de nos modestes observations personnelles que l'immunisation active, préventive et curative est une méthode biologique dont la haute valeur s'affirme chaque jour davantage dans la prophylaxie et dans le traitement des maladies microbiennes.

I. — Si parfois des échecs ont été enregistrés, il faut en chercher la cause, non seulement du côté de l'antigène qui peut être mauvais, ou du sujet à vacciner parfois incapable de réactions salutaires, mais encore et surtout l'on doit considérer que plus souvent ces échecs son dus à une posologie aveugle, sous peine d'aggravation de l'infection, il faut respecter la phase négative de Wright, variable avec le sujet, avec l'infection et avec les doses vaccinales.

Dans tous les cas, les injections devront être faites à doses progressivement croissantes et il sera bon de préparer le sujet aux doses actives, par l'injection par voie intradermique de petites doses subintrantes.

II. — En ce qui concerne la vaccination préventive d'in-

fections telles que la fièvre typhoïde, le choléra ou la peste par exemple, les règlements militaires sont, à notre sens, parfois un peu trop rigides. Il conviendrait peut-être d'user quelquefois d'un mode d'immunisation moins rapide, moins choquant et d'avoir recours à quatre ou cinq injections largement espacées et graduellement augmentées. On y gagnerait très vraisemblablement d'avoir moins fréquemment des accidents quelques fois graves, de ne pas immobiliser les recrues dès les premiers jours de l'incorporation et de réaliser avec ce mode prophylactique une immunité plus solide et plus durable.

Les sujets plus ou moins résistants physiquement, accepteraient volontiers ces interventions parfaitement bénignes, et l'on verrait diminuer le nombre de ceux qui, par mille stratagèmes, cherchent à se soustraire à la vaccination.

Enfin, dans la population civile, la pratique de la vaccination se généraliserait d'autant plus facilement que le nombre des pusillanimes diminuerait en face de l'innocuité de la méthode.

III. — En ce qui concerne la vaccination curative, il est à souhaiter que la Commission des Sérums et des Vaccins et que le Conseil Supérieur d'Hygiène de France, exige lors de la délivrance d'une autorisation de fabrication, qu'une posologie bien établie, bien définie et strictement expérimentée, accompagne chaque ampoule vendue au public. Plus que pour toute autre chose, en matière de vaccinothérapie il faut

être persuadé que « la façon de donner vaut souvent mieux que ce que l'on donne ».

Il est vraisemblable que lorsque les cliniciens seront avertis de l'énorme importance de la posologie en matière de vaccinothérapie, que lorsque les malades sauront qu'il est souvent aisé de se prémunir sans aucun dommage, contre les maladies infectieuses les plus graves et parfois de se guérir, l'immunisation active occupera définitivement dans la thérapeutique moderne la première place à laquelle elle a certainement droit.

Vu, le Doyen :

Vu, le Président :

BALTHAZARD.

CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur :

L'Inspecteur de l'Académie,

J. PERRON.

Bibliographie

1. METALNIKOV. — C. R. Sté Biol. T. G. I. P. 34.
2. BORDET. — *Presse Médicale*, 1930 (bactériophage).
3. BESREDKA et BASSECHES. — Des virus sensibilisés (*Ann. Inst. Past.*, mai 1918).
4. JAUBERT et GOY. — Vaccinothérap. Staphyloc. *Presse Med.*, 14 juillet 1928.
5. JAUBERT. — De la vaccinothérapie dans la blennorrhagie aiguë et chronique, *Les Sciences Médicales*, 30 septembre 1926.
6. CARNOT. — Prog. récents en ther. anti-infect.. Art. de Besredka, Baillière, éditeur.
7. METALNIKOV. — L'immunité en tant que réact. de déf. *Presse Médicale*, 19 Décembre 1928.
8. LE BOURDELLES et SEDALLIAN. — *Précis d'immunologie*, p. 292, Paris, Doin, 1930.
9. PETTERSON. — Ueber die Beden, der Leucocytes bei der intr. infect. cent. f. Bact. T. XIII.
10. SALIMBERI. — Les modi. des glob. blancs de l'immunité acquise. *Ann. Inst. Past.* 23.

11. FISCORNIA. — *Riforma Medica*, 1921, p. 196.
12. MARGINESU. — R. Academia di Fisiocridia in Science,
1921.
13. MITTERMEIER. — *Cent. f. Bacter B.* 93, 1924, p. 240.
14. CARRA. — *Zeit. f. Imm.*, t. XXXIX, 1924, p. 383.
15. SANARELLI. — Pathog. du choléra. *Ann. Inst. Past.*,
XXXIV, p. 276.
16. SCHULTZ. — *Journ. pharm. exp. Thérap.*, 1910.
17. DALE. — *Cod. loc.*, p. 1912-1913.
18. S. METALNIKOV. — Du rôle du système nerveux dans
l'immunité. *C. R. Soc. Biol. T. (II, p. 672)*.
19. METALNIKOV. — Infect. microb. et immunité chez *Galleria Mellonella*. *Homog. Inst. Past.*, Masson,
1927.
20. SPERANSKY. — *Ann. Inst. Past.*, 1929.
21. METALNIKOV. — Le rôle des réflexes condit. *Bull. Méd.*
21 avril 1928.
METALNIKOV et CHORINE. — Les réflexes condit. et la
formule leucocyt. *C. R. Soc. Biol. T. C.*, p. 17.
22. NICOLEAU et ANTINESCO-DIMITRIU. — *C. R. Soc. Biol.*,
1929, pp. 133, 135 et 144.
23. BASSET et POINCLOUX. — Trait. des métrites. *Rev. Gén.*
et Obs., 1928, n° 4.
24. BESANÇON et PHILIBERT. — Préc. pathol. Intern T. I.,
Masson.

25. DUCLAUX. — Les colloïdes, Gauthier Villars.
26. LUMIÈRE. — Les colloïdes en biologie.
— *Presse Médicale*, 1930.
27. LOEB. — Les protéines, Alcan, Paris.
28. MICHAËLIS. — Manuel de techniques de Physico-Chimie, Masson.
29. NOËL FIESSINGER et H. WALTER. — Le dépistage de l'insuffisance hépatique au début (*Journ. Méd. Français*, septembre 1927, p. 348).
30. LE BOURDELLES. — *Préc. d'Immunologie*, p. 319.
31. LE BOURDELLES. — *Préc. d'Immunologie*, p. 322.
32. Eod. loco.
33. Eod. loco.
34. REILLY, RIVALIER, etc... — L'allergie typhique. *Gaz. Hôp.*, 5 et 12 avril 1930.
35. Eod. loco.
36. Eod. loco et DELALANDE (Jean-François). — L'Allergie typhique. *Thèse*, Paris, 1929.
37. SAVINO. — *C. R. Soc. Biol.* 12 déc. 1930, p. 717.
38. GERMAIN LAPORTE. — Vaccin en gynéc. *Gaz. Méd. de Fr.*, 1928.
39. POINCLOUX. — *Acad. Méd.*, 23-4-29 et voir 23.
40. Cité par ARLOING et PIOT. — La vaccinoth. *Bull. Méd. Paris*, p. 1.063.

- 41. *Bull. Soc. Franc. Urol.*, 16 Mai 1927, p. 140.
 - 42. FELLOUS. — Vaccinoth. dans la blenn. aiguë. *Thèse*,
Paris, 1927, p. 32.
 - 43. GUIESSE-PELLISIER. — *Presse Méd.*, 1927.
 - 44. FELLOUS. — *Op. cit.* (42), p. 33.
-

Table des Matières

	Pages
<i>Chapitre Premier</i>	
Définition de l'Immunité — Antigènes	13
<i>Chapitre II</i>	
Manifestations de l'immunité de défense	21
<i>Chapitre III</i>	
De la thérapeutique par les antigènes et leur maniement :	29
PREMIÈRE PARTIE	
Vaccinothérapie préventive	30
DEUXIÈME PARTIE	
Vaccinothérapie curative	45
Conclusions	52
Bibliographie	61
